

видимому, эпигенетическую природу.

Выводы. Индукция изменений описанного типа уже малыми дозами радиации и такие их признаки, как массовый характер и практическая необратимость, дают основание полагать, что эти нарушения могут лежать в основе развития отдаленной патологии органов и тканей организмов, подвергавшихся низкодозовому воздействию. Критическими при этом должны являться слабообновляющиеся ткани, в которых повышенная клеточная гибель не может быть компенсирована за счет пролиферативных процессов.

В настоящее время не вызывает сомнения исключительно большая роль повреждения кровеносных сосудов в развитии отдаленной пострadiационной соматической патологии. Нам представляется, что пониманию этой ситуации могут способствовать описанные нами необычные закономерности развития необратимых дистрофических нарушений в эндотелиальной ткани. Это, в особенности, касается относительно слабых радиационных воздействий, при которых трудно допустить возникновение структурной патологии другого типа.

На наш взгляд, полученные данные о состоянии эндотелия имеют непосредственное отношение к проблеме сосудистой патологии как одной из форм последствий чрезвычайных ситуаций и катастроф радиационного характера.

Литература

1. Бычкова И.Б. Проблема отдаленной радиационной гибели клеток. М.: Энергоатомиздат, 1986, 158 с.

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ. ВЛИЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ (РАС) НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ СОСУДИСТЫХ МЕМБРАН

Родионов Ю.Я., Шебеко В.И.

***УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Беларусь***

Эндотелий кровеносных сосудов и полостей сердца – это динамичная и пластичная биологическая система, способная быстро изменять свои физиологические характеристики в зависимости от регуляторных или патогенных воздействий. Эндотелий является тем посредником, через который контролируют свои структурно-

функциональные свойства соответствующие органы и ткани. Несмотря на морфологические и функциональные особенности эндотелия кровеносных сосудов, питающих различные органы и ткани, которые наиболее ярко проявляются на уровне системы микроциркуляции, эндотелий представляет собой целостную структуру – орган, состоящий собственно из эндотелиоцитов (эндотелиальных клеток), базальной мембраны, перицитов, фибробластов, мастоцитов, теснейшим образом интегрированный в окружающую ткань. Динамизм эндотелия проявляется в самых различных видах. Например, эндотелий может увеличивать численность своих клеток в соответствии с биофизическими и реологическими требованиями кровотока. Благодаря этим свойствам эндотелия обеспечивается гибкая адаптация кровеносных сосудов к самым разным функциональным требованиям, когда жизненно необходима, например, абсолютная достаточность кровоснабжения в результате неоангиогенеза. Хотя вообще эндотелиоциты обновляются очень медленно, в определённых условиях они приобретают способность к пролиферации. В тех местах сосудистых бифуркаций, где возникает турбулентность потока крови, эндотелиоциты быстрее изнашиваются, поэтому стимулируется их обновление и создаются условия для приобретения ими так называемого «атерогенного фенотипа» [1].

Уникальность эндотелия особенно ярко проявляется в том, что он сочетает в себе, казалось бы совсем антагонистические свойства – свойства барьерной ткани, препятствующей утечке во внесосудистое пространство из крови плазменных белков или клеток крови, а также самых разных патогенов, попавших в кровоток, и свойства регулирующего свою проницаемость своеобразного *биологического сита* – ультрафильтра, который детерминирует явление транскапиллярного обмена или массопереноса. Именно для осуществления транскапиллярного обмена (массопереноса) имеет функционально-биологический смысл вся сердечно-сосудистая система животного организма. Нарушение функций эндотелиального барьера может привести к развитию, например, мембраногенного отёка – воспалительно-го, аллергического или токсического.

Трансэндотелиальный транспорт веществ и жидкости осуществляется главным образом парацеллюлярно через межэндотелиоцитарные стыки или соединения (*junctions*). Известен также и механизм транскитоza или трансцеллюлярного переноса веществ, например, посредством образования транспортных везикул – везикулярный транспорт, пиноцитоз или цитопемпсис. Чрезвычайно важно определить биохимические механизмы, которые лежат в основе трансэндотелио-

цитарного массопереноса, и регулирующие эти процессы клеточные сигналы. В замечательных обзорах [2, 3, 4, 5] детально рассмотрены структурно-функциональные основы регуляции эндотелиальной проницаемости и механизмы её увеличения. Также чрезвычайно важно и интересно выяснить, какие тирозинкиназы и изозимы Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы С фосфорилируют белки эндотелиоцитов; выявить собственно «молекулярный мотор», который осуществляет регуляцию проницаемости эндотелия, то есть актин–миозиновую систему с соответствующей сетью связанных с ней белков; идентифицировать «игроков», участвующих в сложной сети передачи сигналов через эндотелий, например, изоформы фосфолипазы С, фосфолипазу D, диацилглицерин, инозитолфосфаты и G-белки, которые могут вводить в работу механизм повышения трансмембранной проницаемости эндотелия и парацеллюлярно и трансцеллюлярно, а также, которые могут обеспечить устойчивость барьерной функции эндотелия. Не менее важно установить и исследовать соответствующие «сигналы–переключатели», посредством которых повышенная проницаемость эндотелиального барьера подстраивалась бы к некоторому исходному базальному уровню или нормализовалась.

Уже в наших первых работах, начатых в 1961 году, направленных на выяснение влияния острых нарушений почечного кровообращения на общую гемодинамику [6], мы столкнулись с интересным фактом: после острых нарушений почечного кровообращения при измерении объёма циркулирующей крови методом разведения Т-1824 наблюдалась необъяснимо быстрая «утечка» индикатора из сосудистого пространства. Чтобы избежать ошибок при расчётах объёма циркулирующей крови мы даже были вынуждены воспользоваться методом экстраполяции по [7]. Однако в то время специальной оценки состояния проницаемости сосудов после острых нарушений почечного кровообращения нами не проводилось, хотя было высказано предположение о возможном участии РАС в механизмах развития этого феномена. В дальнейшем, мы совместно с В.Я. Родионовым [8] провели экспериментальные исследования влияния внутривенной инфузии ангиотензина-II (А-II) со скоростью 15,0 нг/мл/мин на общую сосудистую проницаемость (опыты на 11 беспородных собаках обоего пола, массой 7,0 – 14,0 кг). На 15 кроликах шиншиловой породы обоего пола (масса 2,0 – 4,6 кг) исследовалось влияние инфузии А-II со скоростью 25,0 нг/мл/мин на содержание «глобулинового фактора проницаемости» (ФП/разв.) и на активность плазмينا (по казеинолитическому тесту). Собаки и кролики были наркотизированы нембуталом (пентабарбитал натрия). Было установлено, что А-II в два раза ус-

коряет «утечку» Т-1824 из сосудистого пространства. Значит, А-II повышает проницаемость сосудистых мембран для молекул массой не менее массы альбумина, меченого Т-1824. А-II также вызывал ускоренную «утечку» из сосудистого пространства и веществ с низкой молекулярной массой, потому что практически в два раза увеличивал время полуудаления ($T_{1/2}$) роданистого натрия. Очевидно, А-II вызывал активацию фактора Хагемана (ФП/разв) и плазминогена. Отметим, что активация ФП/разв исследовалась нами в оригинальной модификации метода К. Уэлпера [9] по величине кожного пятна, окрашиваемого Т-1824 в группе тест-кроликов. Такая качественная оценка сосудистой проницаемости применяется уже многие годы – ещё в 1928 году её первыми применили Э. К. Фрей и Х. Краут (Frey E.K., Kraut H., 1928) (подробнее см. [8]).

Итак, казалось, именно мы были первыми, кто получил в то время новые данные, что высокая активность ренин-ангиотензиновой системы в условиях её моделирования внутривенной инфузией А-II повышает сосудистую проницаемость и для низкомолекулярных и для высокомолекулярных веществ, циркулирующих в крови, и вызывает их утечку из кровеносных сосудов в окружающие ткани. Однако из более детального анализа доступной нам литературы удалось установить, что ещё в конце 30-х – 40-х годов 20-го века Винтерниц М.Ц. и соавт. (см. [8]) описали васкулотоксическое действие почечных экстрактов, содержавших, по-видимому, и ренин. Позже, с начала 50-х годов в лаборатории Э. Пейджа в Кливленде в серии работ его учеников и сотрудников было установлено, что большие дозы ренина ускоряли развитие «гипертензивной васкулярной болезни» и вызывали повреждения сосудов, похожие на таковые при токсикозе беременных. Гидрокортизон, соматотропин и альдостерон усиливали васкулотоксическое действие ренина. Здесь мы конспективно рассмотрим то, что подробно и по тому времени многосторонне обсуждено в докторской диссертации Ю.Я. Родионова [8].

Активация РАС приводила к возникновению распространенных некротических изменений в артериолах брыжейки, поджелудочной железы и кишечника при реноваскулярной гипертензии у крыс. В этих артериолах обнаруживались периодат-Шифф-положительные отложения (депозиты) и дегенеративно-дистрофические изменения гладкомышечных клеток. Пальдино Р. И. и Хайман Ц. в 1954 году заметили, что ренин увеличивал скорость исчезновения из крови кроликов Т-1824. Дж. Гизе (Giese J., 1961-1974), и практически одновременно в нашей лаборатории [8], это было не только подтверждено, но и экспериментально установлено, что активация РАС действительно повы-

шает проницаемость сосудистых мембран. При моделировании активации РАС возникают серозные выпоты и отёк внутренних органов, нарушается микроциркуляция и компоненты плазмы крови «прорываются» через сосудистую стенку, образуя отложения – депозиты в сосудистой стенке. Эти явления были названы «плазматическим васкулозом» по предложению Г. Гольдблатта или «дизорией» по П. Шюрманну и Х. Э. МакМахону (1933). Мы предположили [8], что основные изменения сосудистых мембран при активации РАС обусловлены именно действием А-II, способного вызвать сокращение эндотелиоцитов. Оказалось, что Робертсон и Хайралла [10] наблюдали явное сокращение эндотелиоцитов уже через 30 сек после инъекции в левый желудочек сердца кролика А-II в дозе 0,1 – 10,0 нг. При сокращении эндотелиоцитов расширяются межклеточные стыки с образованием временных извилистых каналов шириной до 1000Å. По-видимому, через эти каналы главным образом и осуществляется «утечка» плазменных белков во внесосудистое периваскулярное пространство, а также происходит пропитывание этими белками сосудистых стенок. Возможно, что внезапные изменения сосудистой проницаемости на фоне высокой активности РАС оказывают сильный толчок к развитию начального этапа атерогенеза или других сосудистых повреждений. Кстати, даже при низких «физиологических» концентрациях А-II в крови (около 2,0 – 5,0 нг/мл) можно наблюдать изменения проницаемости артериальных сосудов.

Это было доказано методом инъекции Т-1824 в стенку аорты кроликов после местного введения А-II [10]. Естественно, при повышенной активности РАС, не только системной, но и локальных механизмов образования ангиотензинов вазопрессорного действия, создаются неблагоприятные условия, приводящие к морфологической перестройке сосудистой стенки и к её ремоделированию. Высокая активность РАС может способствовать активации трансэндотелиального транспорта, наряду с усилением парацеллюлярного переноса веществ в периваскулярную ткань, пролиферации сократительных миофибрилл в эндотелиоцитах и инфильтрации сосудистых стенок мононуклеарными клетками. На фоне гипертензивной реакции при этом увеличивается биофизическое механическое напряжение эндотелиоцитов из-за увеличенного гидравлического воздействия, да ещё в пульсирующем режиме! на эндотелий, что может вызвать модуляцию экспрессии генов эндотелиоцитов и побуждать их к освобождению провоспалительных и вазоконстрикторных веществ.

Одновременная активация динамических свойств тромбоцитов, системы свертывания крови, фибринолиза и системы комплемента [1,

6, 8, 11, 12, 13] может вызывать тяжёлые сосудистые, гемореологические и гемокогуляционные изменения, характерные для гипертензивного криза или злокачественной формы артериальной гипертензии: 1) активация свертываемости крови вплоть до развития ДВС-синдрома; 2) образование факторов, повышающих проницаемость сосудистых мембран (например, ФП/разв), анафилатоксинов, кининов депрессорного действия, серотонина, гистамина, МРС-А, простагландинов, тканевых протеаз, цитокинов и факторов проницаемости, освобождающихся как из активированных лейкоцитов так и при активации комплемента и т.д.; 3) нарушение барьерной функции сосудистых мембран, проникновение сывороточных белков в сосудистую стенку, развитие «люминарного фибриноида» или «плазматического васкулоза» с явлением фибриноидного некроза и мускуло-мукоидной гиперплазии сосудистой интимы; 4) возможная усиленная фрагментация эритроцитов и возникновение «микроангиопатической гемолитической анемии»; 5) усиление клеточной реактивности в сосудах с воспалением и эмиграцией лейкоцитов и с возможным развитием гиперчувствительности по типу феномена Артюса; 6) нарушение реологических свойств крови и повреждение клубочковых мембран почек, включение «ренального фактора» с вовлечением механизмов регуляции объёма циркулирующей крови и образованием «порочных кругов» в различных системах регуляции гомеостаза.

На этой патофизиологической основе совершенно адекватными и фармакологически обоснованными являются клинически апробированные методы применения ингибиторов «конвертирующего энзима», блокаторов ангиотензиновых рецепторов или их сочетания в лечении артериальной гипертензии. Доказана также способность этих препаратов ограничивать чрезмерное ремоделирование сосудистой стенки и ишемическое повреждение миокарда при ишемической болезни сердца.

Литература

1. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И., Науменко А.А., Яхновец А.А. Некоторые следствия механических воздействий на эндотелий. В кн: Дисфункция эндотелия (Труды III-ей международной научно-практической конференции, 18-20 мая 2004 г.), Витебск, 2004, с.116-124.
2. Michel C.C., Curry F.F. Microvascular Permeability Physiological Reviews, 1999, 79, №3, pp. 703 – 761.
3. Lum H., Malik A.B. Regulation of vascular endothelial barrier function. Am. J. Physiol. 267 (Lung Cell. Mol. Physiol.11), 1994, pp. L223 – L241.
4. Lum H., Malik A.B. Mechanisms of increased endothelial permeability. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1996, 74 (7), pp. 787 – 800.

5. Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2004, 5, pp.261–270.
6. Родионов Ю.Я. Изменения общей гемодинамики после острых нарушений почечного кровообращения у собак. 1966, Витебск. Дисс... канд. мед. наук.
7. Chien S., Gregersen M.I. Determination of body fluid volume. In: *Physical technique in biological research*. 1962, 4, pp. 1 – 10.
8. Родионов Ю.Я. Патолофизиологические аспекты прессорно-депрессорной (эндокринной) функции почек. 1979, Витебск. Дисс. доктора мед. наук.
9. Wuepper K. Prekallikrein deficiency in man. *J. Exp. Med.* 1973, 138, pp. 1345-1355.
10. Robertson A.L., Khairallah P.A. Effects of angiotensin II on the permeability of the vascular walls. In: *Handbook of experimental Pharmacology*, 1974, 37, pp. 500-510.
11. Родионов В.Я. Влияние ренина и ангиотензина-2 на свёртываемость крови. – Дисс... канд. мед. наук. Минск, 1974.
12. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я., Родионов В.Я. Механизмы локального и системного провоспалительного действия ангиотензина II. В кн.: *Дисфункция эндотелия (Труды III-ей международной научно-практической конференции, 18-20 мая 2004 г.)*. – Витебск, 2004, с. 56-60.
13. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. - Витебск: ВГМУ, 1999. - 149 с.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В НАРУШЕНИИ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ СОСУДОВ И СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Сагач В.Ф., Присяжная А.Д.

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, Украина

По современным представлениям, при сахарном диабете снижается физиологическое действие оксида азота вследствие угнетения его синтеза и усиления его утилизации в реакциях со свободными кислородными радикалами ^[1]. Кроме непосредственно снижения активности NO-синтазы к угнетению синтеза оксида азота может приводить уменьшение пула предшественника его биосинтеза L-аргинина вследствие чрезмерной активации аргиназы. Аргиназа – это внутриклеточный фермент, который является конкурентом NO-синтазы за общий субстрат - L-аргинин. У пациентов с сахарным диабетом наблюдается рост активности аргиназы и уменьшение содержания L-аргинина ^[2, 3]. Таким образом, целью нашей работы было исследовать некоторые показатели состояния системы оксида азота у крыс со стрептозотоцининдуцированным сахарным диабетом, изучить возможные нарушения сократительных реакций сердца и сосудов при угнетении синтеза